

REVIEW ARTICLE

## 원발성 경화성 담관염과 원발성 담즙성 담관염의 최신 지견

안동원

서울대학교 의과대학 보라매병원 내과

### Novel Insights of Primary Sclerosing Cholangitis and Primary Biliary Cholangitis

Dong-Won Ahn

Department of Internal Medicine, Seoul National University Boramae Medical Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Primary sclerosing cholangitis (PSC) and primary biliary cholangitis (PBC) are immune-mediated chronic liver diseases. PSC is a rare disorder characterized by multi-focal bile duct strictures and progressive liver diseases that ultimately results in the need for liver transplantation in most patients. Imaging studies, such as MRCP, have an essential role in the diagnosis of most cases of PSC. PSC is usually accompanied by inflammatory bowel disease, and there is a high risk of cholangiocarcinoma and colorectal cancer in PSC. No medical therapies have been proven to delay the progression of PSC. Endoscopic intervention for tissue diagnosis or biliary drainage is frequently required in cases of PSC with a dominant stricture, acute cholangitis, or clinically suspected cholangiocarcinoma. PBC is a chronic inflammatory autoimmune cholestatic liver disease, which, when untreated, will culminate in end-stage biliary cirrhosis requiring liver transplantation. A diagnosis is usually based on the presence of serum liver tests indicative of cholestatic hepatitis in association with circulating antimitochondrial antibodies. Patient presentation and course can be diverse in PBC, and risk stratification is important for ensuring that all patients receive a personalized approach to their care. Medical therapy using ursodeoxycholic acid or obeticholic acid has an important role in reducing the progression to end-stage liver disease in PBC. (*Korean J Gastroenterol* 2020;75:246-256)

**Key Words:** Primary sclerosing cholangitis; Primary biliary cholangitis; Cholangiocarcinoma; Ursodeoxycholic acid; Liver transplantation

## 서론

원발성 경화성 담관염(primary sclerosing cholangitis, PSC)은 미상으로 발생하는 지속적인 담관의 염증과 섬유화를 특징으로 하는 담즙 정체성 만성 간질환이다. 원발성 담즙성 담관염(primary biliary cholangitis, PBC)은 서서히 그리고 지속적으로 진행되는 간내 작은 담관의 파괴로 인하여 담즙과 여러 독성 물질들이 간에 축적되어 담즙 정체 상태를 보이게

되고, 결국 이로 인하여 간세포 파괴 및 섬유화, 궁극적으로는 간경변증으로 진행하게 되는 자가면역 질환이다. 두 질환 모두 발생률과 유병률이 비교적 낮지만 임상적으로 또는 혈액 검사상 담관 폐색이나 담즙 정체가 의심될 경우 반드시 감별을 해야 하는 질환이다. 본 종설에서는 PSC와 PBC의 전반적인 최신 지견에 대하여 최근의 문헌과 종설들을 근간으로 하여 정리를 해보고자 한다.

Received April 10, 2020. Revised April 16, 2020. Accepted April 16, 2020.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.  
Copyright © 2020. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 안동원, 07061, 서울시 동작구 보라매로5길 20, 서울대학교 의과대학 보라매병원 내과

Correspondence to: Dong-Won Ahn, Department of Internal Medicine, Seoul National University Boramae Medical Center, Seoul National University College of Medicine, 20 Boramae-ro 5-gil, Dongjak-gu, Seoul 07061, Korea. Tel: +82-2-870-3205, Fax: +82-2-831-2826, E-mail: drdwahn@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6641-2177>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

## 본 론

### 1. 만성 담즙 정체(cholestasis) 시의 임상적 접근

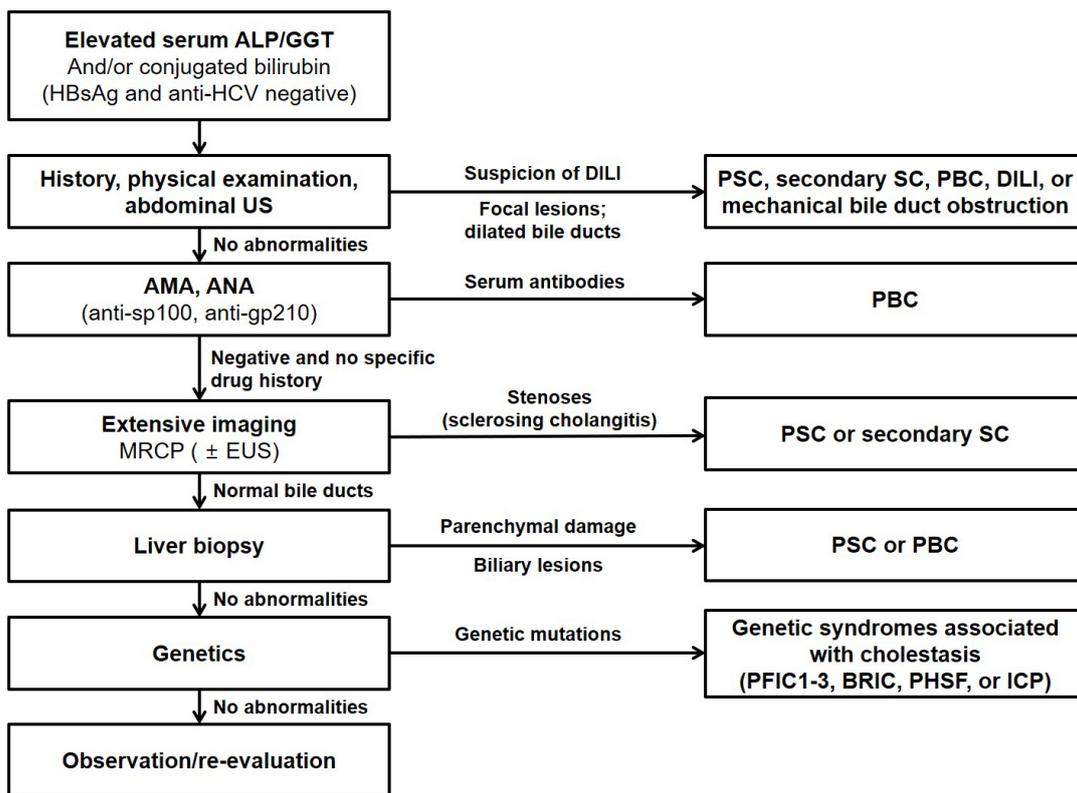
6개월 이상 지속되는 만성 담즙 정체가 있을 경우 감별 진단을 위한 접근 방법은 다음과 같이 정리할 수 있다(Fig. 1).<sup>1</sup> 우선 약제 복용력을 확인하고 복부 초음파를 시행하여 약제로 인한 간 손상 또는 담관 폐색을 배제해야 한다. 약제로 인한 간 손상과 담관 폐색이 배제되면 anti-mitochondrial antibody (AMA)와 anti-nuclear antibody (ANA)와 같은 혈청학적 검사를 시행하여 PBC를 배제해야 하고, 이후 담췌관자 기공명영상(MRCP) 또는 내시경초음파(EUS)를 시행하여 담관 협착 여부를 평가하여 경화성 담관염 여부를 확인해야 한다. 상기 검사들에서 모두 특이 소견을 보이지 않으면 간 조직 검사를 시행하고, 간 조직 검사에서도 진단이 되지 않으면 유전자 변이 검사를 시행한다.

### 2. 원발성 경화성 담관염(PSC)

경화성 담관염은 담관의 미만성 염증과 섬유화로 인하여 담관의 파괴와 협착이 진행되는 병적 상태를 의미하는 것으로, PSC, 이차성 경화성 담관염(secondary sclerosing cholangitis) 그리고 IgG4 관련 경화성 담관염(IgG4-related sclerosing cholangitis)으로 구분된다.<sup>2</sup> PSC는 원인으로 발생하는 담즙 정체성 만성 간질환으로 지속적인 담관의 염증과 섬유화를 특징으로 한다.<sup>3,4</sup>

#### 1) 역학 및 통계

PSC 환자의 60%는 남성이고 진단 당시의 중간 연령은 41세로 알려져 있으며, 발생률은 10만 명당 0 내지 1.3건, 유병률은 10만 명당 0 내지 16.2건으로 알려져 있다. 일본의 경우 유병률이 10만 명당 0.95명으로 다소 낮은 것으로 알려져 있다. 북유럽에서의 연구 결과에 의하면 이러한 발생률과 유병률은 점차적으로 증가하는 것으로 알려져 있는데, 실제로 질병의 발생이 증가하는 것인지 아니면 MRCP와 내시경적역행



**Fig. 1.** Algorithm of clinical, biochemical, and technical diagnostic measures in chronic cholestasis. In patients with cholestasis, a structured approach is recommended to reach a safe and secure diagnosis, facilitating prompt interventions where appropriate. ALP, alkaline phosphatase; GGT, gamma-glutamyltranspeptidase; HBsAg, hepatitis B surface antigen; anti-HCV, antibody to hepatitis C virus; US, ultrasonography; DILI, drug-induced liver injury; PSC, primary sclerosing cholangitis; SC, sclerosing cholangitis; PBC, primary biliary cholangitis; AMA, anti-mitochondrial antibody; ANA, anti-nuclear antibody; MRCP, magnetic resonance cholangiopancreatography; EUS, endoscopic ultraeonography; PFIC1-3, progressive familial intrahepatic cholestasis, type 1-3; BRIC, benign recurrent intrahepatic cholestasis; PHSF, persistent hepatocellular secretory failure; ICP, intrahepatic cholestasis of pregnancy.

성담체관조영술(ERCP)의 시행 증가로 인하여 진단 건수가 증가하는 것인지 여부는 아직 확실치가 않다. 2015년 일본에서 시행된 설문조사를 통한 연구에 의하면 진단 당시 연령대의 분포는 20-40대, 60-70대에서 peak를 보이는 것으로 보고되고 있다.<sup>2</sup>

2) 발병 기전

PSC의 원인과 발병 기전에는 유전적 소인과 환경적 요인이 모두 관여하지만 유전적 소인의 역할은 10% 미만이고 환경적 요인이 50% 이상의 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 현재 주로 통용되고 있는 가설은 몇 가지의 유전적인 소인이 있는 환자에서 정체불명의 외부 환경 요인에 노출될 경우, 장관(gut)에서 유리된 항원으로 인하여 활성화된 T-cell들이 간과 담관으로 이동하게 되고, 이들의 면역 반응으로 인한 염증과 담즙 항상성의 파괴로 인하여 담즙산에 의한 담관벽 상피세포의 손상이 발생하게 되고, 간성상세포(hepatic stellate cell)와 근섬유모세포(myofibroblast)가 활성화 되어 “onion skin fibrosis”라고 불리는 특징적인 섬유화로 진행되는 것으로 정리할 수 있다.<sup>5</sup>

PSC 환자의 형제자매에서의 발생률이 일반 인구에 비하여 9-39배 높다는 것이 보고되면서 PSC의 발생에 유전적인 소인이 관여한다는 것을 확인할 수 있게 되었다.<sup>6</sup> 여러 전장유전체 연관 분석 등의 결과에 의하면 PSC의 발생에 16개의 risk loci가 관련되어 있음이 알려져 있다. 6p21 염색체에 있는 HLA locus에 PSC의 발생과 관련된 부위가 위치하고 있는 것으로 생각되고 있다. PSC는 HLA class I, I, III 부위(HLA-B\*08, HLA-DRB1 alleles, NOTCH4에 인접한 locus)와 강하게 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 이러한 부위에서의 유전자 변이와 추정되는 항원 확인을 통하여 새로운 치료의 target을 찾고자 하는 노력이 지속되고 있다.

또한, interleukin (IL)-2 pathway (CD 28, IL-2, IL-2 수용체의 a subunit)와 관련된 유전자가 PSC의 발생 위험을 증가시키는 것으로 알려져 있고, regulatory T-cell이 발병 기전에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. PSC 환자의 10%에서 혈청 IgG4 수치가 증가되어 있는 것으로 알려져 있지만 PSC의 발병 기전에서의 B-cell의 역할은 아직 확실치가 않다.

PSC의 발생에서 환경적 요인의 역할도 적지 않은 것으로 알려져 있다. PSC 환자의 경우 일반인에 비하여 흡연량과 커피 소비량이 적은 것으로 알려져 있고, 어렸을 때 가축에 노출되는 빈도가 높은 것으로 알려져 있다. 한 연구에 의하면 여성 환자의 경우 일반인 여성에 비하여 피임 호르몬 복용 빈도가 낮은 것으로 보고되었고,<sup>7</sup> 다른 연구에서는 PSC가 있는 여성 환자의 경우 일반인에 비하여 요로 감염 병력의 빈도가 높은 것으로 보고되었다.<sup>8</sup> 또한 이 연구에서는 PSC 환자의 경우

일반인에 비하여 생선의 섭취가 적고 육류와 햄버거의 섭취가 많은 것으로 보고하고 있어,<sup>8</sup> 음식의 섭취와 조리 방법이 장내 미생물 군집에 영향을 미쳐 PSC의 발생에 관여하는 것으로 생각된다.

3) 진단 및 분류

PSC를 진단하기 위해서는 우선 경화성 담관염을 진단해야 하는데, 6개월 이상 지속되는 혈청 알칼리 포스파타아제(ALP) 수치의 상승, MRCP 또는 ERCP에서의 담관의 다발성 협착으로 경화성 담관염을 진단할 수 있다. 최근 가이드라인들에 의하면 경화성 담관염 진단의 일차적인 방법은 MRCP로 알려져 있다.<sup>4,9</sup> PSC의 전형적인 MRCP 소견은 다발성의 짧은 길이의 원주형 담관 협착 소견과 그 사이의 정상 직경 또는 약간 확장된 담관이 혼재되어 있는 염주상(beaded) 담관 소견이다.<sup>9,10</sup> PSC의 일부에서 혈청학적 검사상 ANA와 perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody, anti-cardiolipin antibody와 같은 자가면역항체가 양성을 보이는 것으로 알려져 있으나 비특이적 소견으로 진단에는 도움이 되지 않는 것으로 알려져 있다.<sup>10</sup> 다른 자가면역 질환과는 달리 perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody 수치가 PSC의 중증도는 서로 관련이 없는 것으로 알려져 있으나<sup>10</sup> anti-cardiolipin antibody 수치가 PSC의 중증도와 관련이 있다는 보고가 있다.<sup>11</sup> 경화성 담관염으로 확인되면 다양한 원인으로 인한 이차성 경화성 담관염을 배제해야 하고

**Table 1.** Causes of Secondary Sclerosing Cholangitis

Causes of secondary sclerosing cholangitis
Abdominal trauma
AIDS-related cholangiopathy
Amyloidosis
Cholangiocarcinoma
Cholelithiasis
Eosinophilic cholangiopathy
Graft-versus-host disease
Hepatic inflammatory pseudotumor
Histiocytosis X
Iatrogenic biliary strictures
IgG4-associated cholangitis
Intraarterial chemotherapy
Ischemic cholangiopathy
Mast-cell cholangiopathy
Portal hypertensive biliopathy
Recurrent pyogenic cholangitis
Sarcoidosis
IgG4, immunoglobulin G4.

(Table 1),<sup>3</sup> 이차성 경화성 담관염을 배제하면 PSC로 진단할 수 있다. PSC의 진단에서 간 조직 검사가 필요한 경우는 MRCP 소견이 정상이지만 small duct subtype의 PSC가 의심되는 경우와 자가면역성 간염과의 병발이 의심되는 경우로, 이 경우를 제외하고는 PSC의 진단을 위하여 간 조직 검사가 반드시 필요하지는 않는 것으로 알려져 있다. PSC의 전형적인 간 조직 검사 소견은 작은 담관 주변이 섬유성 폐색(fibrous obliteration) 과정을 통하여 동심원 모양의 섬유화 층으로 둘러싸이는 “onion skin” 양상이지만<sup>4,9,10</sup> 이러한 전형적인 소견은 PSC 환자 중 25% 미만에서 관찰되는 것으로 알려져 있다.<sup>10</sup> 최근에는 간 섬유화 정도를 평가하기 위하여 magnetic resonance elastography 또는 transient elastography가 등장하여 시행되고 있지만 PSC 환자에서의 진단적 역할은 아직 명확하지가 않다.

PSC의 경우 여러 아형으로 구분할 수 있다(Table 2).<sup>3</sup> Classic subtype은 전체 담관을 침범한 경우로 전체 PSC의 90%를 구성하고 있다. PSC의 5%는 작은 간내 담관만 침범한 small duct subtype이다. PSC와 자가면역성 간염이 병발하는 overlap syndrome은 소아 PSC의 35%를 차지하지만 성인 PSC에서는 5% 정도로 알려져 있다. 아형에 따라 임상 양상과 병의 진행이 다른 것으로 알려져 있는데, 일반적으로 small duct subtype의 경우 classic subtype에 비하여 예후가 좋은 것으로 알려져 있다.

PSC 환자의 10%에서 혈청 IgG4 수치가 상승되어 있는데, 이 경우 예후가 보다 좋지 않은 것으로 알려져 있다. 이러한 IgG4 수치의 상승이 동반된 PSC의 경우 반드시 IgG4 관련 경화성 담관염이 아닌지를 감별하는 것이 중요하다. PSC와는 달리 IgG4 관련 경화성 담관염의 경우 스테로이드 치료에 임상적 효과가 좋은 것으로 알려져 있어 감별이 특히 중요하다. IgG4 관련 경화성 담관염의 경우 PSC에 비하여 췌장의 종괴 또는 췌관의 협착이 동반되어 있는 경우가 흔하고 담관 협착 부위의 길이가 비교적 길다는 특징이 있다. 또한, IgG4 관련 경화성 담관염의 경우, 발생 부위(담관 또는 췌장)의 조직 소견상 IgG4 양성 lymphoplasmacyte의 침윤 소견, 갑작스럽게 발생하는 황달, 스테로이드 치료 후 담관 협착이 호전된다는 특징과 염증성 장질환이 동반되지 않는 특징이 있다.

4) 임상 양상 및 예후

PSC는 서서히 진행되는 임상 경과를 보여 50%에서는 진단 당시 증상이 없이 간수치 상승 소견만 있는 것으로 알려져 있다. PSC의 자연 경과를 보면 간과 관련된 증상과 간기능 검사 소견은 fluctuation이 매우 심한 것으로 알려져 있고 동반된 염증성 장질환의 활성도와는 관련이 없는 것으로 알려져 있다. 환자들마다 매우 다양한 자연 경과를 보이지만 거의 모든 환자에서 결국에는 비대상성 간경변증으로 진행하여 간 이식을 고려해야 하는 것으로 알려져 있다. 간 이식까지의 기간은

**Table 2.** Established Subtypes of Primary Sclerosing Cholangitis

Subtype	Diagnostic approach and criteria	Cholangiographic features	Histopathological features	Management	Other features
Classic	MRCP or ERCP with typical cholangiographic features; elevation of ALP level (more than doubled) for >6 mo; exclusion of causes of secondary sclerosing cholangitis	Affects small and large bile ducts	Mixed inflammatory cell infiltrate, usually more intense around bile ducts; often nonspecific and nondiagnostic	Evaluate and treat coexisting conditions; endoscopic management of dominant stricture; liver transplantation for advanced disease	70-80% of patients have inflammatory bowel disease; increased risk of colon and gallbladder cancer, cholangiocarcinoma, and hepatocellular carcinoma
Small-duct	Liver biopsy; elevation of ALP level (more than doubled) for >6 mo; exclusion of causes of secondary sclerosing cholangitis	Affects only small bile ducts	Mixed inflammatory cell infiltrate, usually more intense around bile ducts; often nonspecific and nondiagnostic	Evaluate and treat coexisting conditions; liver transplantation for advanced disease	May progress to classic subtype; associated with longer survival and less risk of cholangiocarcinoma than classic subtype
Associated with autoimmune hepatitis	Laboratory evidence of autoimmune hepatitis plus MRCP or ERCP findings of primary sclerosing cholangitis; exclusion of causes of secondary sclerosing cholangitis	Affects small and large bile ducts	Lymphoplasmacytic infiltrate, interface hepatitis	Same as classic subtype; treatment for autoimmune hepatitis	Better prognosis than with classic subtype but worse prognosis than with autoimmune hepatitis alone

MRCP, magnetic resonance cholangiopancreatography; ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; ALP, alkaline phosphatase; mo, months.

일반 인구에서의 연구와 간 이식센터에서의 연구에서 결과에 차이가 있지만 진단 후 10년 내지 22년 정도로 알려져 있고 small duct subtype의 경우 classic subtype에 비하여 간 이식까지의 기간도 길고 예후가 양호한 것으로 알려져 있다.<sup>5</sup>

일반적으로 PSC는 서서히 진행하므로 다양한 예후를 보이는 것으로 알려져 있다. 네덜란드의 44개 기관에서 시행한 대규모 연구 결과 PSC 환자의 생존 기간은 약 21.3년 정도이고 이식센터만을 대상으로 분석할 경우 13.2년으로 보고되었다.<sup>12</sup> 일본에서 시행한 한 전국적인 조사 결과 5년, 10년 생존율은 각각 81.3%, 69.6%였고, 5년, 10년 내 간 이식을 하지 않을 확률은 77.4%, 54.9%로 보고되었다.<sup>13</sup>

PSC의 진행 속도를 예측할 수 있는 신뢰할 수 있는 지표는 아직 없는 것으로 알려져 있다. PSC의 경우 치료 중의 ALP, bilirubin 수치의 변화가 예후를 평가하는 데 도움이 되어 임상에서 크게 활용되고 있지만 PSC에서는 도중에 급성 세균성 담관염 등의 발생 등으로 인하여 워낙 fluctuation이 심하여 ALP 수치가 PSC의 장기 예후를 예측하고 임상 연구의 결과 지표로 사용되기에는 아직 근거가 부족한 상태이다.

PSC 환자의 6%는 세균성 담관염으로 처음 증상이 발현되는 것으로 알려져 있는데, 이러한 세균성 담관염은 진단 후에도 반복적으로 발생할 수 있으며 이 경우 간 이식을 필요로 하는 경우도 있다. 독일에서 시행된 한 코호트 연구에서는 273명의 환자들을 평균 76개월 동안 추적 관찰을 시행한 결과 40%의 환자에서 dominant stricture (간외담관이 1.5 mm 이하로 협착 또는 간내담관 분지 부위의 2 cm 이내 부위가 1 mm 이하로 협착)가 발현하였고, 15-20%의 환자에서 담관암 동반이 의심되는 것으로 보고되었다.<sup>14</sup> 따라서, 이러한 dominant stricture가 있는 경우 담관암 동반 여부를 감별하기 위한 적극적인 검사가 필요하다.

PSC의 경우 거의 대부분에서 염증성 장질환(궤양성 대장염, 크론병)이 동반되어 있는 것으로 알려져 있어, PSC로 진단된 모든 환자에서 대장 내시경을 시행하는 것이 권고된다. PSC에서 동반된 염증성 장질환 중 약 80%는 궤양성 대장염이고 크론병과 부정성 대장염이 각각 10%인 것으로 알려져 있다.<sup>15</sup> 한 연구에 의하면 PSC와 염증성 장질환이 함께 있는 모든 환자에서 거의 전체 대장에 걸쳐 염증성 장질환이 있었고 일부에서는 회장 말단 부위에도 염증이 동반되어 있는 것으로 보고되었다.<sup>16</sup> 하지만 PSC와 염증성 장질환이 함께 있는 경우 염증성 장질환만 있는 경우에 비하여 내시경 소견이 경미한 경우가 많아 진단이 쉽지 않은 경우가 많다.<sup>15</sup> PSC에 동반된 크론병의 경우 회장에만 침범하는 경우가 2-5%로 크론병만 있는 경우 (30%)에 비하여 드문 것으로 알려져 있다.<sup>15</sup> PSC와 염증성 장질환이 함께 있을 경우 염증성 장질환만 있는 경우에 비하여 대장암의 발생 위험이 4배로 증가하는 것으로 알려져 있고

일반인에 비해서는 10배인 것으로 알려져 있다.

PSC에서는 다양한 담낭 질환이 동반되는 경우가 많은데, 25%에서 담낭 결석, 6-14%에서 담낭 종괴가 동반되는 것으로 보고되고 있으며, 담낭 종괴의 60%는 담낭 선암인 것으로 보고되고 있다. 한 연구에서는 PSC 환자들에 대하여 간 이식 전 또는 간 이식과 함께 담낭절제술을 한 경우 37%에서서 담낭 이형성이 진단되고 14%에서 담낭 선암이 진단된 것으로 보고되었다.<sup>17</sup>

PSC에서는 담관암의 위험이 크게 증가하여 일반인의 400배 정도로 알려져 있고 선진국에서는 담관암의 가장 흔한 위험인자로 알려져 있으며, PSC 환자의 사망 원인 중 가장 흔한 원인으로 알려져 있다. 담관암으로 진단되는 경우 중 절반 정도는 PSC 진단 후 1년 내에 진단되는 것으로 알려져 있고, 이후 incidence는 1년에 0.6 내지 1.5%이고 lifetime risk는 20%로 알려져 있다.<sup>4</sup> 따라서, PSC에 대한 추적 관찰 중 황달, 발열, 체중 감소 등의 증상이 새로이 나타나거나 간수치 또는 종양표지자 수치의 변화가 있을 경우 담관암 발생 가능성을 염두에 두고 복부 전산화단층촬영(CT), MRCP, ERCP 등의 적극적인 검사를 시행하는 것이 필요하다.

#### 5) 치료 및 추적 관찰

현재까지 PSC에 대한 간 이식 전 예후를 개선시키는 것으로 입증된 약물 치료는 아직 없는 실정이다. PSC 환자들에 대하여 우르소데옥시콜산(ursodeoxycholic acid, UDCA) 투여가 시행되고 있지만 많은 임상시험에서 UDCA 복용이 예후를 개선시키는 결과를 보이지 못하고 있고 고용량 투여 (>28 mg/Kg/day) 시에는 오히려 예후를 악화시킨다는 보고도 있다. 따라서, American Association for the Study of Liver와 American College of Gastroenterology에서의 임상 권고안에서는 PSC에 대한 치료로 UDCA 투여를 권고하지 않고 있다.<sup>18,19</sup> 하지만 일부 후향적 코호트 연구들에서 UDCA 투여 시작 후 6개월, 1년 후 혈청 ALP 수치가 감소할 경우 장기적인 예후의 개선과 관련이 있다는 보고들이 있어, European Association for the Study of the Liver에서의 임상 권고안에서는 적정 용량(13-15 mg/Kg)의 UDCA 투여를 권고하고 있다.<sup>20</sup>

PSC에서는 ERCP를 통한 중재 시술이 필요한 경우가 있는데, dominant stricture (간외담관이 1.5 mm 이하로 협착 또는 간내담관 분지 부위의 2 cm 이내 부위가 1 mm 이하로 협착)가 있으면서 급성 담관염이 동반되어 있는 경우와 담관암 발생이 의심되어 조직 진단이 필요한 경우, 담관 담석이 동반되어 있는 경우가 ERCP의 적응증이 된다.<sup>4,9</sup>

PSC에서 ERCP를 시행하게 될 경우 예방적 항생제를 사용할 것과 ERCP 전에 MRCP를 통한 평가를 먼저 시행할 것이

권고되고 있다.<sup>21</sup> 그리고, dominant stricture가 있을 경우 담관암 여부를 확인하기 위하여 반드시 조직 진단을 시행할 것이 권고되고 있다.<sup>21</sup> Dominant stricture에 대한 담관 배액을 위하여 풍선확장술과 스텐트삽입술 중 어떤 것을 시행할 지와 스텐트 종류와 삽입 기간에 대해서는 가이드라인들과 연구들에 따라 권고 내용에 차이가 있는 상태이다.

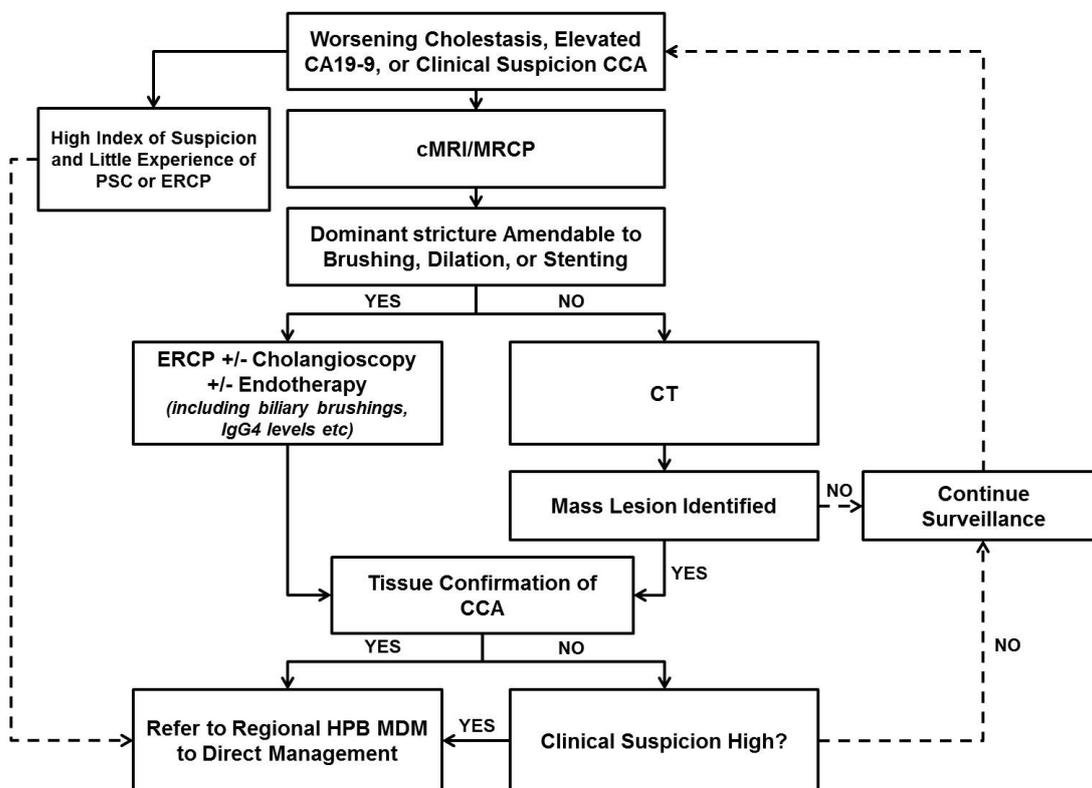
PSC에 대한 궁극적인 치료는 간 이식으로 북유럽에서는 PSC가 간 이식의 적응증의 15% 정도를 차지하는 것으로 알려져 있다.<sup>5</sup> 유럽 간 이식 레지스트리를 통한 연구에 의하면 PSC에 대한 간 이식 후 1년, 3년, 5년 생존율은 각각 86%, 80%, 77%로 PBC에 비하여 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있다.<sup>4</sup> 간 이식 전에 동반된 염증성 장질환에 대하여 장 절제술을 시행해야 할지에 대해서는 연구들에 따라 권고 내용에 차이가 있고, 간 이식 후에도 10-40%에서 PSC가 재발할 수 있는 것으로 알려져 있다.

PSC에서는 대부분의 환자에서 간경변증으로 진행하고 담관암과 대장암의 발생 위험이 크게 증가하므로 이에 대한 정기적인 추적 관찰이 권고된다. 아직 입증된 추적 관찰 방법이 정립되어 있지는 않지만 6개월 내지 1년마다 초음파 또는

MRCP를 통한 추적 관찰이 권고되고 있고 간경변증이 발생할 경우 6개월 간격의 추적 관찰이 권고되고 있다.<sup>5</sup> 또한, 염증성 장질환이 동반될 경우 1년마다 대장 내시경을 시행할 것이 권고되고 있다.<sup>4</sup> 추적 관찰 중 담관암 발생이 의심될 경우 MRCP와 CT, 필요 시 ERCP 또는 cholangioscopy 등을 통한 조직 진단을 통한 적극적인 검사를 시행할 것이 권고되고 있다(Fig. 2).<sup>4</sup>

### 3. 원발성 담즙성 담관염(PBC)

PBC는 간에서 발생하는 자가면역 질환으로, 서서히 그리고 지속적으로 진행되는 간내 작은 담관의 파괴로 인하여 담즙과 여러 독성 물질들이 간에 축적되어 담즙 정체(cholestasis) 상태를 보이게 되고, 결국 이로 인하여 간세포 파괴 및 섬유화, 궁극적으로는 간경변증으로 진행하게 되는 질환이다. 1851년에 처음 발견되고 1949년에 원발성 담즙성 간경변증(primary biliary cirrhosis)으로 불렸으나 간경변증은 질환이 진행되었을 경우에만 나타나므로 2014년부터는 원발성 담즙성 담관염(PBC)으로 명명하게 되었다. 주로 여성에서 발생하고(여성:남성 비율=9:1), 유병률은 다양하여 100만



**Fig. 2.** Algorithm for the investigation of possible cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. CA19-9, carbohydrate antigen 19-9; CCA, cholangiocarcinoma; PSC, primary sclerosing cholangitis; ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; MRI, magnetic resonance imaging; MRCP, magnetic resonance cholangiopancreatography; IgG4, immunoglobulin G4; CT, computed tomography; HPB MDM, hepato-pancreato-biliary multidisciplinary meeting.

명당 40-400건, 일본에서는 100만 명당 27-54건으로 알려져 있다.

### 1) 진단

PBC의 진단은 담즙 정체 증상이 있는 경우 다른 원인을 배제한 상태에서 ALP, 감마 글루타밀 펩티드 전이효소(GGT) 수치의 상승과 혈청 AMA 또는 anti-sp100, anti-gp210의 양성 소견으로 진단할 수 있다. AMA는 1965년 PBC 환자에서 처음 측정된 이래 PBC의 진단에 가장 중요한 혈청학적 검사이다. PBC 환자의 95%에서 AMA 양성인 것으로 알려져 있지만 일반인에서도 1% 정도에서는 검출되는 것으로 알려져 있다. PBC 환자의 70%에서는 ANA 양성으로 알려져 있는데, 그중 “multiple nuclear dots” 형태의 anti-sp100와 “rim-like/membranous” 형태의 anti-gp210가 PBC에 특이적인 형태의 ANA로 알려져 있다.<sup>22</sup> 임상적으로 PBC가 의심되지만 혈청학적 소견이 음성이면 간 조직 검사가 필수적인데, 간 조직 검사상 “florid ductal lesion”이라고 불리는 비화농성 담관염 및 소엽간 담관의 파괴가 특징적 소견이다.<sup>1</sup> 간 섬유화 정도에 따라 4단계로 구분되어 치료 효과와 예후를 평가하는데 활용될 수 있다. 특징적인 혈액 검사 소견과 AMA 양성 소견을 보이는 경우 진단을 위하여 간 조직 검사가 반드시 필요하지는 않지만 PBC의 진행 단계를 확인하거나 자가면역성 감염과 병발하는 overlap syndrome을 배제하기 위하여 그리고 임상적으로 의심되나 AMA 음성일 경우에는 간 조직 검사가 반드시 필요하다. 특히, overlap syndrome의 경우 임상 경과의 호전을 위하여 스테로이드의 치료가 필요하므로 감별이 중요한데(Table 3),<sup>23,24</sup> 이를 위하여 간 조직 검사가 필요한 경우가 많다.

### 2) 임상 양상 및 위험도 평가

PBC는 진단 당시 대부분 증상이 없지만 10년 후에는 50%

에서 증상이 발생하는 것으로 알려져 있다.<sup>25</sup> 진단 당시 가장 흔한 증상은 피로감과 소양증이다. 피로감은 PBC 환자의 78%에서 보이는 것으로 알려져 있고, 질병의 중증도, 조직학적 병기, 질병의 이환 기간과는 관련이 없는 것으로 알려져 있지만 환자의 삶의 질을 크게 저하시킬 수 있는 주된 원인이다.<sup>26</sup> 소양증은 20-70%에서 발생하는 증상으로 PBC 환자가 가장 힘들어하는 증상 중 하나이다.<sup>26</sup> 보통 황달이 발생하기 수개월 내지 수년 전에 발생하고 천에 닿거나 열과 접촉 시 악화되는 것으로 알려져 있다.<sup>26</sup> 우상복부 불편감이 10%에서 나타나고, 고지혈증, 갑상선기능저하증, 골감소증 또는 Sjogren 증후군이나 scleroderma와 같은 다른 자가면역 질환과 동반될 수 있는 것으로 알려져 있다.<sup>25</sup>

UDCA 치료의 효과가 입증되어 널리 시행되면서 예후가 크게 개선되었지만 일반인에 비해서는 예후가 좋지 않으며, PSC와 마찬가지로 자연 경과가 개개의 환자들마다 매우 다양한 것으로 알려져 있어, 지속적인 추적 관찰과 추후 비대칭성 간경변증으로의 진행에 대한 위험도 평가가 필요하다.<sup>1</sup> 실제로 1차 치료로 시행되는 UDCA 치료 후에도 치료 반응(response)이 충분치 않은 경우가 25% 정도로 이 경우 비대칭성 간경변증으로의 진행 위험이 높은 것으로 알려져 있어, PBC 환자에 대한 위험도 평가 중 가장 중요한 것이 UDCA에 대한 response를 평가하는 것이라 할 수 있다. 여러 가지 지표들이 있지만 transient elastography를 통한 간 경직도(liver stiffness) 측정과 ALP, bilirubin과 같은 간기능 검사 지표가 가장 많이 사용되고 있다. 현재까지 여러 연구들을 통하여 ALP와 bilirubin과 같은 혈액 검사를 통하여 UDCA 치료의 response 평가를 평가하는 수많은 방법들이 개발되어 왔고 임상에서 활용되고 있는데, 대부분의 경우 UDCA 치료 후 12개월에 response를 평가하여 위험도를 평가하도록 되어 있다(Table 4).<sup>1,27-35</sup> Continuous scoring system인 GLOBE scoring system과 UK-PBC scoring system의 경우 각각

**Table 3.** Diagnostic Criteria of Autoimmune Hepatitis-primary Biliary Cholangitis Overlap Syndrome

AIH (2 out of 3 criteria)
1. ALT levels >5×ULN value
2. Serum IgG levels >2×ULN or a positive test for ASMA
3. Liver biopsy showing moderate of severe periportal or periseptal lymphocytic piecemeal necrosis
OR
Liver biopsy showing interface hepatitis
PBC (2 out of 3 criteria)
1. ALP levels >2×ULN or GGT levels >5×ULN
2. Positive test for AMA
3. Liver biopsy specimen showing florid bile duct lesions

AIH, autoimmune hepatitis; ALT, alanine aminotransferase; ULN, upper limit of normal; IgG, immunoglobulin G, ASMA, anti-smooth muscle antibody; PBC, primary biliary cholangitis; ALP, alkaline phosphatase; GGT, gamma-glutamyltranspeptidase; AMA, anti-mitochondrial antibody.

http://www.globalpbc.com/globe와 http://www.uk-pbc.com에서 환자의 혈액 검사 소견을 입력하면 위험도를 평가할 수 있다.

European Association for the Study of the Liver의 권고안에서는 PBC로 진단된 모든 환자에서 진단 시 ALP, bilirubin, albumin, platelet count 및 elastography를 시행할 것을 권고하고 있고, UDCA 치료 후 elastography와 GLOBE score 또는 UK-PBC score 등의 risk scoring system을 통하여 비대상성 간경변증으로의 진행 위험을 평가할 것을 권고하고 있다.<sup>1</sup> 또한, UDCA 치료 12개월 후 ALP 수치가 정상 상한선의 1.5배 미만이면서 bilirubin 수치가 정상인 환자의 경우에는 이식 전 생존 기간(transplant-free survival)이 일반인과 차이가 없음을 제시하고 있다.<sup>1</sup>

3) 치료

PBC의 치료는 크게 (1) 질병의 경과를 늦추기 위한 약물 치료, (2) 간경변증 단계 평가 및 치료, (3) 증상에 대한 대증 치료로 구성되어 있다. 이 중 질병의 경과를 늦추기 위한 약물 치료 시행 시에는 치료 후 12개월 후 response에 대한 평가가 필요하고 이에 따라 치료 방침이 달라지게 된다(Fig. 3).<sup>1</sup>

PBC의 경과를 늦추어 예후를 개선시킬 수 있는 약물 치료에 대한 많은 연구들이 있었는데, 임상적 효과가 입증되어 임상에서 사용이 승인된 약제로는 UDCA와 obeticholic acid가 있고, 아직 임상 연구 중인 약제로는 budesonide와 fibrate 제제가 있다. 많은 연구들에서 UDCA 투여 시 생화학 지표가 호전된다는 것은 알려져 있고, 3개의 무작위 연구에 대한 combined analysis 결과<sup>36</sup>와 Global PBC Study Group에서 시행한 메타분석 결과<sup>37</sup> UDCA 치료를 한 그룹에서 transplant-free survival이 개선되는 것으로 보고되면서 UDCA는

현재 모든 가이드라인에서 1차 치료로 권고되고 있고, 진단 후 평생 복용할 것이 권고되고 있다(13-15 mg/Kg/day). 임신 또는 수유 중에서의 안전성에 대해서는 데이터가 충분하지는 않지만 risk와 benefit를 고려하면 투여를 지속할 수 있는 것

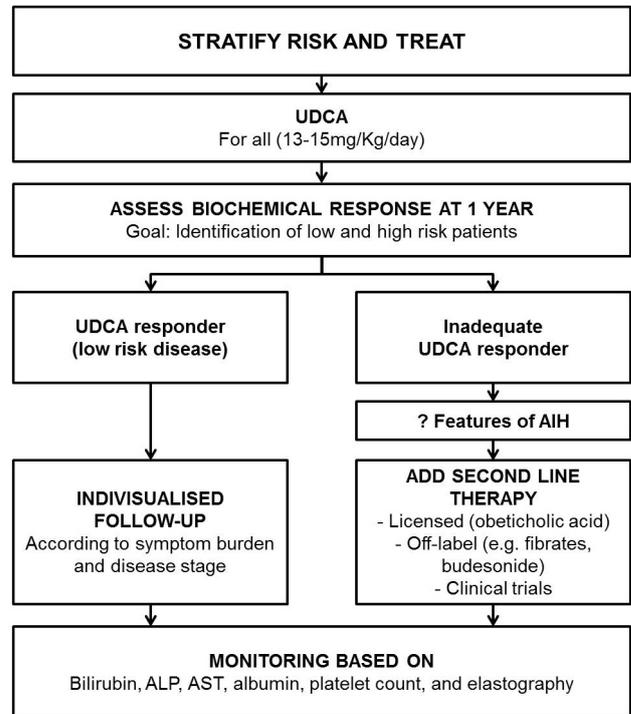


Fig. 3. EASL clinical guideline in a primary biliary cholangitis consensus-management flow chart. In patients with primary biliary cholangitis, a structured approach to their life-long care is important and recommended. EASL, European Association for the Study of the Liver; UDCA, ursodeoxycholic acid; AIH, autoimmune hepatitis; ALP, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase.

Table 4. Assessing the Response to Ursodeoxycholic Acid Therapy in Primary Biliary Cholangitis

Qualitative binary definitions	Time (months)	Treatment failure
Rochester	6	ALP ≥2×ULN or Mayo score ≥4.5
Barcelona	12	Decrease in ALP ≤40% and ALP ≥1×ULN
Paris-I	12	ALP ≥3×ULN or AST ≥2×ULN or bilirubin >1 mg/dL
Rotterdam	12	Bilirubin ≥1×ULN and/or albumin <1×ULN
Toronto	24	ALP >1.67×ULN
Paris-II	12	ALP ≥1.5×ULN or AST ≥1.5×ULN or bilirubin >1 mg/dL
Ehime	6	Decrease in GGT ≤70% and GGT ≥1×ULN
Continuous scoring systems	Time (months)	Scoring parameters
UK-PBC	12	Bilirubin, ALP and AST (or ALT) at 12 mo. Albumin and platelet count at baseline
GLOBE	12	Bilirubin, ALP, albumin, and platelet count at 12 mo. Age at baseline

ALP, alkaline phosphatase; ULN, upper limit of normal; AST, aspartate aminotransferase; GGT, gamma-glutamyltranspeptidase; ALT, alanine aminotransferase; mo, months.

으로 권고되고 있다.

PBC에서 UDCA 치료의 response가 없는 경우가 있는데, 이 경우 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있어 새로운 기전의 약제에 대한 연구가 지속되고 있다. UDCA의 기전이 주로 post-transcriptional mechanism이라면 그보다 upstream level인 nuclear receptor 또는 membrane receptor를 target으로 하는 agonist에 대한 여러 임상 연구들이 진행 중에 있다.<sup>38</sup> 그중 obeticholic acid는 farnesoid X receptor의 agonist로 3상 연구에서 ALP와 bilirubin 수치 개선과 같은 생화학 지표의 개선이 있음이 입증되어<sup>39</sup> UDCA 치료에 response가 없을 경우 UDCA와의 병합 요법 또는 단독 요법으로 사용할 수 있는 것으로 승인이 되었고, survival benefit에 대한 평가를 위하여 장기간의 무작위 연구가 진행 중이다. Fibrate 제제에 대해서도 연구들이 진행되고 있는데, UDCA 치료에 response가 충분치 않은 PBC 환자들에 대한 bezafibrate 병합 요법의 효과를 조사한 2018년 3상 연구에서 bezafibrate 병합 치료가 생화학 지표와 증상, 간 섬유화의 개선에 효과가 있음이 입증되었다.<sup>40</sup>

PBC에서도 비대상성 간경변증으로 진행할 경우 간 이식이 필요하다. PBC의 유병률이 증가하는 추세임에도 불구하고 간 이식의 적응증으로 PBC가 차지하는 비율은 수십 년간 감소 추세에 있다.<sup>41-43</sup> PBC의 경우 간 이식 후 5년 생존율이 80-85%로 다른 만성 간질환에 비하여 간 이식 후 예후가 좋은 것으로 알려져 있다.<sup>41-43</sup> 간 이식 10년 후 20-25%에서 PBC가 재발하지만 이는 생존 기간에는 크게 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 있다.<sup>44</sup>

## 결 론

PSC와 PBC는 임상에서 흔히 접하지는 않지만 원인 미상의 담관 폐색이나 담즙 정체가 발생할 경우 반드시 의심하고 감별을 해야 할 질환이다. 특히, 치료 방침과 예후가 크게 달라지므로 자가면역성 간염과 이차성 경화성 담관염, IgG4 관련 경화성 담관염과의 정확한 감별은 필수적이다. PSC와 PBC의 장기적인 예후는 아직 만족스럽지 않은 상태로 추후 발병 기전에 대한 보다 정확한 이해와 새로운 약제의 개발이 필요할 것으로 생각되고, 국내의 PSC와 PBC의 역학과 임상 양상, 치료와 예후에 대한 학회 차원에서의 정확한 평가도 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

PSC와 PBC는 모두 면역 반응을 매개로 하는 만성 간질환이다. PSC는 담관의 염증과 섬유화로 인한 다발성 담관 협착

을 특징으로 하는 질환으로, 대부분의 경우 비대상성 간경변증으로의 진행으로 인하여 간 이식을 필요로 하는 질환이다. 대부분의 PSC의 진단에서 영상학적 소견을 통한 특징적인 담관 협착 소견이 중요하다. PSC의 경우 대부분 염증성 장질환이 동반되어 있고 담관암과 대장암의 발생 위험이 크게 증가하는 것으로 알려져 있다. PSC에서 질병의 진행을 늦출 수 있는 것으로 입증된 약물 치료는 아직 없는 것으로 알려져 있고, 담관 협착으로 인한 급성 담관염이 발생하거나 임상적으로 담관암이 의심될 경우 내시경 시술을 통한 조직 진단과 담관 배액이 필수적이다. PBC는 자가면역 기전의 담즙 정체성 만성 질환으로 적절한 치료를 하지 않으면 비대상성 간경변증으로의 진행으로 인하여 간 이식을 필요로 하는 질환이다. PBC의 진단은 담즙 정체성 간염 소견과 특징적인 자가면역항체의 양성 소견으로 이루어진다. PBC의 임상 경과와 환자들에 따라 매우 다양하므로 적절한 치료가 시행되기 위해서는 약물 치료 전과 후의 위험도 평가가 필수적이다. UDCA와 오메티콜릭산과 같은 약물 치료는 PBC에서 간경변증으로의 진행을 늦추어 예후를 개선시키는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.

## REFERENCES

1. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017;67:145-172.
2. Tanaka A. IgG4-related sclerosing cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *Gut Liver* 2019;13:300-307.
3. Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 2016;375:1161-1170.
4. Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, et al. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2019;68:1356-1378.
5. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *J Hepatol* 2017;67:1298-1323.
6. Bergquist A, Montgomery SM, Bahmanyar S, et al. Increased risk of primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis in first-degree relatives of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:939-943.
7. Lammert C, Juran BD, Schlicht E, et al. Reduced coffee consumption among individuals with primary sclerosing cholangitis but not primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1562-1568.
8. Eaton JE, Juran BD, Atkinson EJ, et al. A comprehensive assessment of environmental exposures among 1000 North American patients with primary sclerosing cholangitis, with and without inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:980-990.
9. Isayama H, Tazuma S, Kokudo N, et al. Clinical guidelines for

- primary sclerosing cholangitis 2017. *J Gastroenterol* 2018;53:1006-1034.
10. Vlăduț C, Ciocîrlan M, Bilous D, et al. An overview on primary sclerosing cholangitis. *J Clin Med* 2020;9:E754.
  11. Angulo P, Peter JB, Gershwin ME, et al. Serum autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2000;32:182-187.
  12. Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, et al. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2013;58:2045-2055.
  13. Tanaka A, Tazuma S, Nakazawa T, et al. No negative impact of serum IgG4 levels on clinical outcome in 435 patients with primary sclerosing cholangitis from Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017;24:217-225.
  14. Tischendorf JJ, Hecker H, Krüger M, Manns MP, Meier PN. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: a single center study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:107-114.
  15. Mertz A, Nguyen NA, Katsanos KH, Kwok RM. Primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease comorbidity: an update of the evidence. *Ann Gastroenterol* 2019;32:124-133.
  16. Boonstra K, van Erpecum KJ, van Nieuwkerk KM, et al. Primary sclerosing cholangitis is associated with a distinct phenotype of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2270-2276.
  17. Lewis JT, Talwalkar JA, Rosen CB, Smyrk TC, Abraham SC. Prevalence and risk factors for gallbladder neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis: evidence for a metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence. *Am J Surg Pathol* 2007;31:907-913.
  18. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010;51:660-678.
  19. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME, American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:646-659.
  20. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237-267.
  21. Aabakken L, Karlsen TH, Albert J, et al. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) clinical guideline. *Endoscopy* 2017;49:588-608.
  22. Muratori P, Muratori L, Ferrari R. Characterization and clinical impact of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:431-437.
  23. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28:296-301.
  24. Bairy I, Berwal A, Seshadri S. Autoimmune hepatitis - primary biliary cirrhosis overlap syndrome. *J Clin Diagn Res* 2017;11:OD07-OD09.
  25. Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut* 2018;67:1568-1594.
  26. Kim KA, Jeong SH. The diagnosis and treatment of primary biliary cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2011;17:173-179.
  27. Angulo P, Lindor KD, Therneau TM, et al. Utilization of the Mayo risk score in patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid. *Liver* 1999;19:115-121.
  28. Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2006;130:715-720.
  29. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:871-877.
  30. Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2009;136:1281-1287.
  31. Kumagi T, Guindi M, Fischer SE, et al. Baseline ductopenia and treatment response predict long-term histological progression in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2186-2194.
  32. Corpechot C, Chazouillères O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol* 2011;55:1361-1367.
  33. Azemoto N, Abe M, Murata Y, et al. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts symptom development in patients with asymptomatic primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol* 2009;44:630-634.
  34. Carbone M, Sharp SJ, Flack S, et al. The UK-PBC risk scores: derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cholangitis. *Hepatology* 2016;63:930-950.
  35. Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, et al. Development and validation of a scoring system to predict outcomes of patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 2015;149:1804-1812.e4.
  36. Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, Dickson ER, Poupon R, Heathcote EJ. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:884-890.
  37. Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, et al. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. *Gastroenterology* 2014;147:1338-1349.e5.
  38. Beuers U, Trauner M, Jansen P, Poupon R. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. *J Hepatol* 2015;62(1 Suppl):S25-S37.
  39. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, et al. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2016;375:631-643.
  40. Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, et al. A placebo-controlled trial of bezafibrate in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2018;378:2171-2181.
  41. Adam R, Karam V, Delvart V, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol* 2012;57:675-688.
  42. Singal AK, Guturu P, Hmoud B, Kuo YF, Salameh H, Wiesner RH.

Evolving frequency and outcomes of liver transplantation based on etiology of liver disease. *Transplantation* 2013;95:755-760.

43. Carbone M, Neuberger JM. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. *J Hepatol* 2014;60:210-223.

44. Sylvestre PB, Batts KP, Burgart LJ, Poterucha JJ, Wiesner RH. Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation: histologic estimate of incidence and natural history. *Liver Transpl* 2003;9:1086-1093.